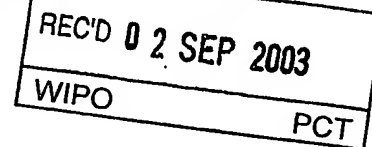


**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 35 556.8

Anmeldetag: 03. August 2002

Anmelder/Inhaber: HF Arzneimittelforschung GmbH, Werne/DE

Bezeichnung: Medikament und Verfahren zur Verringerung des
Alkohol- und/oder Tabakkonsums

IPC: A 61 K 31/55

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 2. Juni 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Weihnacht

Medikament und Verfahren zur Verringerung des Alkohol- und/oder Tabakkonsums

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, ein Medikament zur Therapie des Suchtverlangens bereit zu stellen, das eine getrennte oder gleichzeitige Reduktion des gemeinsam auftretenden Alkohol- und Nikotinabusus ermöglicht, unter besonderer Berücksichtigung des den Rückfall begünstigenden Durchbruchsverlangens.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein Medikament zur Therapie des Suchtverlangens, das aus zwei unterschiedlichen Darreichungsformen besteht, um eine verbesserte Therapie des Suchtverlangens bei Alkohol- und/oder Nikotinabusus, unter besonderer Berücksichtigung des den Rückfall begünstigenden Durchbruchsverlangens, zu ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch, ein Medikament zur Therapie des Suchtverlangens bereit zu stellen, das eine getrennte oder gleichzeitige Reduktion des gemeinsam auftretenden Alkohol- und Nikotinabusus ermöglicht, unter besonderer Berücksichtigung des den Rückfall begünstigenden Durchbruchsverlangens, dessen Anwendung die beruflichen oder sozialen Aktivitäten des Patienten nicht gravierend beeinträchtigt.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein therapeutisches Verfahren zur getrennten oder gleichzeitigen Reduktion des gemeinsam auftretenden Alkohol- und Nikotinabusus, bei dem das den Rückfall begünstigende Durchbruchsverlangen besonders berücksichtigt wird.

Zudem ist es Gegenstand der Erfindung, dieses therapeutische Verfahren zweistufig zu gestalten, so dass dem grundsätzlichen Verlangen nach Alkohol und/oder Tabakprodukten einerseits und dem vor diesem Hintergrund auftretenden Durchbruchsverlangen andererseits mit unterschiedlichen Therapieansätzen begegnet werden kann.

In neuerer Zeit hat sich die Pharmakologie verstärkt mit dem Symptomkomplex des Substanzverlangens befasst und eine Erklärung für zahlreiche damit in Zusammenhang stehende und bisher nicht befriedigend zu erklärende Verhaltensphänomene im molekularen Bereich geboten. Neurotransmitter, deren Bindung an neuronale Rezeptoren und die als Folge dieser Wechselwirkung bewirkte Modulation der Reizleitung gelten inzwischen als Basis für eine Erklärung des Suchtverhaltens.

Längere Zeit hindurch wurde dem dopaminergen System bei den pharmakologischen Modellvorstellungen des Suchtverhaltens fast ausschließliche Bedeutung beigemessen. Es wurde sogar - in Anlehnung an das „Serotonin-Mangelsyndrom“, mit dem Depression und Zwangshandlungen erklärt werden - das Modell des „Dopamin-Mangelsyndroms“ als hypothetische generalisierte Grundlage suchtbetonten Verhaltens im weiteren Sinne, das heißt auch von Formen des Verhaltens, die nicht mit Substanzkonsum verbunden sind, postuliert. Dem adrenergen und dem serotonergen Reizleitungssystem wurde nur sekundäre Bedeutung beigemessen, vor allem im Zusammenhang mit Depression im Suchtverhalten.

Hinsichtlich des Verlangens nach Alkohol- und Tabakprodukten wurde die die Bedeutung der adrenergen und serotonergen Reizleitungssysteme unterordnende Sicht in den letzten Jahren jedoch erheblich erweitert. Einen wesentlichen Teil des gründlicheren Verständnisses

verdanken wir der Würdigung der Rolle der präsynaptisch lokalisierten nikotinischen Rezeptoren, deren natürlicher Ligand der Neurotransmitter Acetylcholin ist. Im cholinergen System dienen die präsynaptisch lokalisierten Acetylcholinrezeptoren als Autorezeptoren, d.h. sie blockieren die weitere Freisetzung von Acetylcholin, sobald dessen Konzentration in der Synapse einen Grenzwert erreicht. Nikotinische Autorezeptoren finden sich jedoch auch in den dopaminergen, adrenergen und serotonergen Reizleitungssystemen und modulieren dort in vergleichbarer Weise die Freisetzung der jeweiligen Neurotransmitter, sobald Acetylcholin, Nikotin oder ein anderer Ligand an sie bindet.

Neuronale nikotinische Rezeptoren koppeln also das cholinerge Reizleitungssystem mit den Reizleitungssystemen, die Dopamin, Norepinephrin oder Serotonin als Botenstoffe verwenden. Daher erscheint es plausibel anzunehmen, dass eine Erhöhung des cholinergen Tonus, wie sie durch Verabreichung von Medikamenten, welche die Konzentration von Acetylcholin entweder durch Steigerung der Ausschüttung oder durch Hemmung des abbauenden Enzyms Acetylcholinesterase erhöhen, bewirkt werden kann, auf dem Umweg über nikotinische Rezeptoren auch Auswirkungen auf die Stimmungslage und das Verlangen nach Alkohol und/oder Nikotin haben sollte.

Die Rolle neuronaler nikotinischer Rezeptoren als Schaltstelle zwischen Reizleitungssystemen, die mit unterschiedlichen Neurotransmittern arbeiten, ermöglicht auch eine Neubewertung der bekannten Tatsache, dass Alkoholiker sowie so genannte „Risikotrinker“, die zwar nicht alle Kriterien der Alkoholabhängigkeit nach den derzeit gültigen Schemata der „International Classification of Diseases“ (ICD-10) erfüllen, aber die von der World Health Organization festgesetzten Grenzwerte für

Alkoholkonsum dauerhaft überschreiten, fast immer gleichzeitig starke Raucher sind. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft stellen Alkohol- und/oder Nikotinabusus zu einem erheblichen Teil Auswirkungen einer gemeinsamen, fundamentalen Fehlsteuerung neuronaler nikotinischer Rezeptoren dar.

Trotz der gemeinsamen Auswirkungen auf die neuronalen nikotinischen Rezeptoren infolge von Alkohol- und/oder Nikotinabusus ist eine direkte und nachhaltige gegenseitige Substitution von Alkohol und Nikotin weder im Tiermodell noch im menschlichen Suchtverhalten nachzuweisen. Die pharmakologische Gabe von Nikotin, d. h. beispielsweise mittels transdermaler Gabe, als Kaugummi oder mittels eines Inhalators, beeinflusst gleichzeitig bestehenden Alkoholabusus im Allgemeinen nicht nennenswert. Andererseits ist allgemein bekannt, dass Alkoholentzug ein gleichzeitig bestehendes Rauchverhalten sowohl positiv als auch negativ beeinflussen kann.

Eine Erklärung für dieses Phänomen ist, dass nikotinische Rezeptoren nicht als einfache „Ein-Aus-Schalter“ funktionieren, sondern aufgrund ihrer molekularen Struktur vielmehr der so genannten allosterischen Modulation unterliegen. Unter allosterischer Modulation ist zu verstehen, dass das Ansprechen auf die Bindung eines Liganden von der momentan gegebenen Konfiguration des Rezeptors abhängt, die wiederum durch an andere Stellen bindende Liganden beeinflusst wird.

Zudem ist bei beiden Formen der Sucht die derzeit übliche pharmakologische Rückfallprävention, wie sie im Rauchentzug durch Nikotinpflaster oder Nikotin-Kaugummi bzw. durch Acamprosat oder Naltrexon im Alkoholentzug geübt wird, äußerst mangelhaft. Rückfälle in den Alkohol- oder Nikotinkonsum bzw. in den gemeinsamen Abusus sind in den

ersten Wochen und Monaten nach dem Entzug die Regel. Typischerweise erfolgen die Rückfälle im Rahmen eines so genannten „Durchbruchsverhaltens“, worunter das Nachgeben gegenüber einem plötzlich auftretenden massiven Substanzverlangen vor dem Hintergrund eines sonst beherrschbaren Verlangens zu verstehen ist. Dieses Durchbruchsverlangen wird durch Stress, soziale Reize, Anblick oder Geruch alkoholischer Getränke bzw. Zigarettenrauch oder dergleichen ausgelöst.

Es erscheint somit auf den ersten Blick nahe liegend, dieses im Rahmen einer pharmakologisch unterstützten Abstinenz auftretende akute Verlangen durch eine schnelle Zufuhr einer zusätzlichen Dosis des betreffenden rückfallverzögernden Mittels zu bekämpfen, beispielsweise durch die bedarfsweise Verwendung eines nikotinhalten Kaugummi zusätzlich zu der transdermal verabreichten Basisdosis an Nikotin. Dem Fachmann ist jedoch bekannt, dass dieser Weg keineswegs erfolgversprechend, sondern vielmehr potentiell abhängigkeitsverstärkend und unter Umständen sogar gefährlich ist. So desensibilisiert schnell in das Zentralnervensystem eingebrachtes Nikotin die dortigen nikotinischen Rezeptoren innerhalb von Sekunden bis Minuten weitgehend. Daher ist Rauchen, wodurch Nikotin schneller in das Gehirn gelangt als es auf intravenösem Weg möglich wäre, suchterzeugend, wohingegen transdermal verabreichtes Nikotin zu einem weit langsameren Anstieg der Nikotinkonzentration im Gehirn führt und kein vergleichbar hohes Abhängigkeitspotential hat.

Die auf den ersten Blick nahe liegende therapeutische Vorgehensweise würde daher die Abhängigkeit von Tabakprodukten nur durch eine Abhängigkeit von einem nikotinhalten Entzugsmittel ersetzen. Sinngemäß ähnliche Überlegungen lassen sich auch für die Therapie des Alkoholverlangens anstellen.

Obwohl eine gemeinsame pharmakologische Therapie des Alkohol- und/oder Nikotinabusus auf dem Weg der Beeinflussung nikotinischer Rezeptoren vom gesundheitlichen Standpunkt aus äußerst wünschenswert wäre, existiert eine solche Therapie bislang nicht. Insbesondere hat das „Durchbruchsverlangen“ nach Alkohol und/oder Nikotin bisher keine auch nur annähernd adäquate pharmakologische Therapie erfahren.

Es wurde nunmehr überraschend und nach dem oben Gesagten für den Fachmann in keiner Weise vorhersehbar festgestellt, dass eine Zweikomponenten-Therapie des Alkohol- und/oder Nikotinverlangens dennoch möglich ist, und zwar unter der Voraussetzung, dass zumindest die Behandlung des akut auftretenden Durchbruchsverlangens nach alkoholischen Getränken und/oder Tabakprodukten mit dem Wirkstoff Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze erfolgt.

Ein Ziel der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung eines Medikaments zur Therapie der Alkohol- und/oder Tabaksucht, insbesondere für die Durchführung der Zwei-Komponenten-Therapie zur Behandlung des Alkohol- und/oder Nikotinverlangens.

Das erfindungsgemäße Medikament besteht aus der Kombination von zwei Darreichungsformen, von denen die eine Darreichungsform zumindest einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich an den Patienten abgibt und die andere Darreichungsform ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder eines seiner pharmakologisch akzeptablen Salze in das Zentralnervensystem ermöglicht.

Die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform dient zur Therapie des Basisverlangens nach Alkohol und/oder

Nikotin. Die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen ermöglichende Darreichungsform ermöglicht eine Therapie des trotz der Basistherapie plötzlich auftretenden Verlangens nach Alkohol und/oder Nikotin.

Der Modulator nikotinischer Rezeptoren in der diesen Modulator oder diese Modulatoren kontinuierlich abgebenden Darreichungsform wird vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt, die aus Galanthamin, den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Galanthamins, Nikotin und den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Nikotins besteht. Besonders bevorzugt wird Galanthamin für die den Modulator kontinuierlich abgebende Darreichungsform verwendet.

Die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich freisetzende Darreichungsform kann ein subkutanes Implantat oder ein intramuskulär injizierbares Präparat sein, die einen lang anhaltenden Depoteffekt haben. Als intramuskulär injizierbare Präparate mit lang anhaltendem Depoteffekt kommen beispielsweise Suspensionen aus den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren enthaltenden Mikrokapseln in Betracht. Besonders bevorzugte Darreichungsformen für die kontinuierliche Abgabe sind transdermale therapeutische Systeme.

Die Abgaberate der den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich freisetzende Darreichungsform liegt zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin oder einem der pharmakologisch akzeptablen Salze des Galanthamins bzw. zwischen 5 mg und 50 mg Nikotin oder einem der pharmakologisch akzeptablen Salze des Nikotins pro Tag.

Die Darreichungsformen, die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen in das Zentralnervensystem ermöglichen, enthalten zwischen 1 mg und 5 mg Galanthamin oder zumindest eines pharmakologisch unbedenklichen Salzes des Galanthamins.

Als Darreichungsformen, die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder seinen pharmakologisch akzeptablen Salzen in das Zentralnervensystem ermöglichen, kommen feste, im Speichel schnell lösliche, biokompatible Matrices etwa in Form einer Briefmarke in Betracht oder Lösungen, die in die Nasenhöhle eingetropft oder eingesprüht bzw. in der Mundhöhle behalten werden.

Die pernasal oder buccal zu verabreichenden Lösungen können in Form eines flexiblen, zwischen 1 und 5 ml fassenden Kunststoffbehältnisses dargereicht werden, wobei die Kunststoffbehältnisse für die in die Nase einzusprühenden oder einzutropfenden Formulierungen mit entsprechend geformten Düsen versehen sind.

Erfindungsgemäß wird die Kombinationstherapie zur Behandlung des Suchtverlangens bevorzugt derart gestaltet, dass die Therapie des Basisverlangens nach Alkohol und/oder Nikotin durch Erzeugung einer möglichst gleichmäßigen Galanthamin-Konzentration im Zentralnervensystem mittels einer Galanthamin langsam und kontinuierlich abgebenden Darreichungsform durchgeführt wird. Das bei einer derartigen Basistherapie dennoch plötzlich auftretende Verlangen nach Alkohol und/oder Nikotin wird erfindungsgemäß ausschließlich mit Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze therapiert, und zwar derart, dass eine schnelle Resorption des Galanthamins oder seines pharmakologisch akzeptablen Salzes durch die Schleimhaut der Mundhöhle oder Nase möglich ist.

Galanthamin (4a,5,9,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl[6H]-benzofuro-[3a,3,2ef][2]benzazepin-6-ol) ist in Form von Tabletten und einer Trinklösung unter dem Handelsnamen Reminyl® zur Therapie der Alzheimer'schen Demenz zugelassen. Galanthamin moduliert neuronale nikotinische Rezeptoren durch zwei verschiedene Mechanismen: indirekt durch eine Erhöhung der synaptischen Konzentration von Acetylcholin mittels Hemmung der Acetylcholinesterase, und direkt als so genannter allosterisch potenzierender Ligand (APL).

Die Verwendung von Galanthamin oder seiner pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze als Mittel zur Bekämpfung eines Substanzverlangens ist dem Grunde nach bekannt. Die Verwendung zur Therapie des Alkoholabusus wird in der Patentschrift DE 4010079 offenbart. Galanthamin enthaltene transdermale therapeutische Systeme sind aus dem Patent DE 4301783 ebenfalls bekannt. Ein solches transdermales therapeutisches System, als einzige Therapie bei rückfälligen Alkoholikern eingesetzt, verringerte in einer klinischen Studie den Alkoholkonsum im Rückfall, beschleunigte jedoch das Eintreten des Rückfalls im Vergleich zum Placebo. Daraus geht hervor, dass die ausschließliche Verwendung von transdermal verabreichtem Galanthamin bei solchen Patienten keine optimale Therapielösung darstellt.

Die Verwendung von Galanthamin oder seiner pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze zur Bekämpfung des Nikotinkonsums wird in dem Patent DE 4301782 beansprucht. Die zuvor angesprochene klinische Studie ergab bei den Probanden, die auch Raucher waren, Hinweise auf eine allerdings erst nach mehreren Wochen der ausschließlichen Therapie mit transdermal verabreichtem Galanthamin eintretende, relativ geringfügige Verringerung des Zigarettenkonsums. Wiederum scheint die alleinige

Verwendung von transdermal verabreichtem Galanthamin nicht optimal zur Erreichung des Therapieziels.

In keinem der angesprochenen Dokumente ist die Verwendung von Galanthamin in schnell gehirngängiger Form zur Vermeidung oder Behandlung des Durchbruchverlangens vor dem Hintergrund einer Dauertherapie mit Galanthamin oder einer anderen das Alkoholverlangen modifizierenden Substanz erwähnt. Im Gegenteil, Galanthamin wird in diesen Dokumenten ausschließlich unter Betonung auf seine Eignung für die Dauertherapie, insbesondere auch unter Verwendung von Darreichungsformen, die eine verzögerte Freisetzung bewirken, diskutiert und beansprucht.

In der therapeutischen Praxis wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Therapie des Substanzverlangens derart angewandt, dass die zu behandelnde Person, welche entweder klinisch alkoholabhängig mit bestehendem Alkoholkonsum, ein Alkoholiker unter Entzugstherapie oder nach deren Abschluss, oder aber Alkoholabusus im Sinne der WHO-Kriterien betreibend sein kann, wobei die Personen aus jeder dieser Gruppen auch Tabakprodukte konsumieren können, eine Basistherapie mit einem nikotinischen Agonisten erhält, unabhängig davon, ob die betreffende Person bei Therapiebeginn Tabakprodukte konsumiert oder nicht. Die Basistherapie erfolgt bevorzugt durch ein Galanthamin enthaltendes transdermales therapeutisches System, das pro Tag zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin abgibt, kann aber auch durch subkutane Implantate oder intramuskulär injizierbare Präparate mit lang anhaltendem Depoteffekt, die eine entsprechende Freisetzungsrate aufweisen, erfolgen. Injizierbare Suspensionen von mikroverkapseltem Wirkstoff sind dem Fachmann bekannt, insbesondere in der Anwendung mit Psychopharmaka, beispielsweise durch die mikropartikulären Formulierungen gemäß US Patent 6 264 987 oder der WO 00/35423. Ebenso sind biokompatible, abbaubare

subkutane Implantate bekannt, beispielsweise aus dem US Patent 6 312 708.

Alternativ dazu kann die Basistherapie auch mit handelsüblichen, Nikotin enthaltenden transdermalen therapeutischen Systemen durchgeführt werden. Transdermale therapeutische Systeme, die Nikotin als einzigen Wirkstoff zur Bekämpfung des Tabakkonsums enthalten, sind beispielsweise in dem deutschen Patent DE 3629304 oder im US Patent 4 597 961 beschrieben. Im erfindungsgemäßen Sinne verwendbar sind auch die in der WO 01/80837 beanspruchten transdermalen Systeme, die Kombinationen von Nikotin oder dessen Salzen, wahlweise unter zusätzlicher Verwendung nikotinisch wirkender Substanzen wie Lobelin oder Succinylcholin, mit antidepressiv wirkenden Verbindungen enthalten.

Falls die derart behandelte Person trotz dieser Basistherapie ein plötzlich einsetzendes Verlangen nach Alkohol und/oder Tabakprodukten verspürt, oder unmittelbar im Begriff ist, sich in eine Situation zu begeben, in der das Auftreten eines Verlangens nach Alkohol und/oder Tabakprodukten erfahrungsgemäß zu erwarten ist, beispielsweise bei der Teilnahme an Veranstaltungen, bei denen getrunken und geraucht wird, erfolgt eine Selbstverabreichung von 1 bis 5 mg Galanthamin in einer Form, die durch trans mukosale Resorption eine innerhalb von Minuten einsetzende und 2 bis 3 Stunden wirksame Absicherung gegen das Durchbruchverlangen bewerkstelligt. Wesentlich ist dabei, dass diese schnell wirksame Medikation einfach mitzuführen ist und ihre Verabreichung schnell, schmerzlos, sozial unauffällig und ohne Zuhilfenahme von Hilfsmitteln erfolgen kann.

Erfindungsgemäß kann dies in jeweils gleichwertiger Weise durch Aufnahme einer buccalen Lösung aus einem flexiblen, 1

bis 5 ml fassenden Polymerbehältnis in die Mundhöhle erfolgen, oder durch die Aufnahme einer im Speichel schnell löslichen Galanthamin enthaltenden, biokompatiblen festen Matrix, etwa im Format einer Briefmarke, oder durch Einsprühen bzw. Eintropfen entsprechend formulierter Lösungen in die Nase, unter Verwendung von flexiblen Kunststoffbehältnissen mit entsprechend geformten Düsen. Als feste buccale Darreichungsform eignen sich insbesondere die in DE 199 13 731 oder DE 196 52 188 beschriebenen. PERNASALE Formulierungen, die sich insbesondere für Alkaloide eignen, sind dem Fachmann ebenso vielfach bekannt, so etwa für Morphin durch die WO 00/76506.

Patentansprüche

1. Medikament zur Behandlung des Suchtverlangens, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament aus einer Kombination von zwei Darreichungsformen besteht, wobei die eine Darreichungsform zumindest einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt und die andere Darreichungsform ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze in das Zentralnervensystem ermöglicht.
2. Medikament nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Modulator nikotinischer Rezeptoren in der den Modulator kontinuierlich abgebenden Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Galanthamin, den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Galanthamins, Nikotin und den pharmakologisch akzeptablen Salze des Nikotins besteht, wobei Galanthamin bevorzugt wird.
3. Medikament nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus transdermalen therapeutischen Systemen, subkutanen Implantaten und intramuskulär injizierbaren Präparaten besteht.
4. Medikament nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das intramuskulär injizierbare Präparat eine Suspension aus den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren enthaltenden Mikrokapseln ist.
5. Medikament nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich

abgebende Darreichungsform pro Tag zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Galanthamin bzw. zwischen 5 mg und 50 mg Nikotin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Nikotin pro Tag abgibt.

6. Medikament nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform Galanthamin oder ein pharmakologisch akzeptables Salz des Galanthamins in einer Menge von 1 bis 5 mg enthält.
7. Medikament nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus festen, im Speichel schnell löslichen, biokompatiblen Matrices, buccalen Lösungen sowie Sprüh- und Tropflösungen besteht.
8. Medikament nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform für Lösungen ein flexibles, zwischen 1 und 5 ml fassendes Kunststoffbehältnis ist.
9. Medikament nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis mit Düsen versehen ist, durch die die Lösung in die Nase eingesprüht oder eingetropft werden kann.

10. Verfahren zur Therapie des Substanzverlangens durch Modulation neuronaler nikotinischer Rezeptoren, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um ein zweistufiges Verfahren handelt, bei dem eine permanente Behandlung mittels einer pharmazeutischen Darreichungsform, welche einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt, bei Auftreten starken Substanzverlangens durch Verabreichung von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze mittels einer Darreichungsform ergänzt wird, die ein schnelles Eintreten von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze in das Zentralnervensystem ermöglicht.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Substanzverlangen ein Verlangen nach alkoholischen Getränken und/oder Tabakprodukten ist.
12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Modulator nikotinischer Rezeptoren in der den Modulator kontinuierlich abgebenden Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Galanthamin, den pharmakologisch akzeptablen Salzen des Galanthamins, Nikotin und den pharmakologisch akzeptablen Salze des Nikotins besteht, wobei Galanthamin bevorzugt wird.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus transdermalen therapeutischen Systemen, subkutanen Implantaten und intramuskulär injizierbaren Präparaten besteht.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das subkutan injizierbare Präparat eine Suspension aus den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren enthaltenden Mikrokapseln zur intramuskulären Injektion ist.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die den Modulator oder die Modulatoren nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgebende Darreichungsform pro Tag zwischen 10 mg und 25 mg Galanthamin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Galanthamin bzw. zwischen 5 mg und 50 mg Nikotin oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes von Nikotin pro Tag abgibt.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform Galanthamin oder ein pharmakologisch akzeptables Salz des Galanthamins in einer Menge von 1 bis 5 mg enthält.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende Darreichungsform aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus festen, im Speichel schnell löslichen, biokompatiblen Matrices, buccalen Lösungen sowie Sprüh- und Tropflösungen besteht.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die einen schnellen Eintritt von Galanthamin oder einem pharmakologisch akzeptablen Salz des Galanthamins in das Zentralnervensystem ermöglichende

Darreichungsform für Lösungen ein flexibles, zwischen 1 und 5 ml fassendes Kunststoffbehältnis ist.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis mit Düsen versehen ist, durch die die Lösung in die Nase eingesprüht oder eingetropft werden kann.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Medikament zur Behandlung des Suchtverlangens, das dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament aus einer Kombination von zwei Darreichungsformen besteht, wobei die eine Darreichungsform zumindest einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt und die andere Darreichungsform ein schnelles Eintreten von Galanthamin in das Zentralnervensystem ermöglicht, sowie ein zweistufiges Verfahren zur Therapie des Substanzverlangens durch Modulation neuronaler nikotinischer Rezeptoren, bei dem eine permanente Behandlung mittels einer pharmazeutischen Darreichungsform, welche einen Modulator nikotinischer Rezeptoren kontinuierlich abgibt, bei Auftreten starken Substanzverlangens durch Verabreichung von Galanthamin oder einem seiner pharmakologisch akzeptablen Salze mittels einer Darreichungsform ergänzt wird, die ein schnelles Eintreten dieses Modulators in das Zentralnervensystem ermöglicht.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.